

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**CAS Registry Number**  
102333-05-1

**Chemical Name**  
**1H-Benzimidazole, 6-methoxy-1-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]- (9CI)**  
(CA INDEX NAME)

**Molecular Formula**  
**C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

---

**Category: Chemistry References**  
Search question: **102333-05-1**

---

**Cplus Answer Number 1 - © 1999 ACS**

**Title**  
Imidazothiadiazine derivatives

**Patent Assignee**  
Aktiebolag Haessle, Swed.

**Publication Source**  
Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 19 pp.

**Identifier-CODEN**  
JKXXAF

**Patent Information**

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 61007281	A2	19860113	JP 1985-126398	19850612
JP 06096581	B4	19941130		
US 4636499	A	19870113	US 1985-739425	19850530
EP 171372	A1	19860212	EP 1985-850199	19850606
EP 171372	B1	19881005		
R: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE				
AT 37719	E	19881015	AT 1985-850199	19850606
US 4725691	A	19880216	US 1986-913689	19860930
JP 06316573	A2	19941115	JP 1993-268822	19931027
JP 07039412	B4	19950501		

**Priority Application Information**  
SE 1984-3179 19840613  
US 1985-739425 19850530  
EP 1985-850199 19850606

**Abstract**

The title compds. [I, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H, F, Cl, alkyl, alkoxy, CN, etc., 2 adjacent R's may form a ring; R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = alkyl, H or R<sub>5</sub>R<sub>6</sub> = alkylene; R<sub>7</sub> = alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy; R<sub>8</sub> = H, alkyl, or R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub>R<sub>8</sub> = CH:CHCH:CH, oxaalkylene, OCH:CH, NHCH:CH, NMeCH:CH, thiaalkylene, etc.; X- = physiol. compatible anion], which inhibited stomach acid secretion and thus were useful for the prevention of gastrointestinal inflammation, were prep'd. Thus, a mixt. of the imidazole deriv. II, 0.2 M MeOH, and concd. HCl was stirred at 37° for 7 min to give (60% yield) an isomeric mixt. of I [R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, R<sub>2</sub> = R<sub>7</sub> = MeO, R<sub>6</sub> = R<sub>8</sub> = Me; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H, R<sub>3</sub> = R<sub>7</sub> = MeO, R<sub>6</sub> = R<sub>8</sub> = Me]. Tablets (275 mg each) contg. I were prep'd.

**International Patent Classification**

**International Patent Classification, Main**

C07D513-14

**International Patent Classification, Secondary**

A61K031-54; C07D401-12; C07D513-16; C07D513-22

**Graphic**

## ⑪ 公開特許公報 (A)

昭61-7281

⑫ Int.Cl.

C 07 D 513/14  
A 61 K 31/54

識別記号

ACJ  
ACL  
AED

庁内整理番号

8214-4C  
6664-4C  
6664-4C  
6664-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)1月13日

※審査請求 未請求 発明の数 5 (全 19 頁)

⑭ 発明の名称 新規なスルフェンアミド

⑮ 特願 昭60-126398

⑯ 出願 昭60(1985)6月12日

優先権主張 ⑰ 1984年6月13日 ⑱ スウェーデン(SE) ⑲ 8403179-8

⑳ 発明者 アーネ・エロフ・ブレ  
ンドストリヨーム スウェーデン国エス-415 06 イヨーテボルイ、アンデ㉑ 発明者 ベル・レンナート・リ  
ンドベルイ スウェーデン国エス-436 00 アスキム、クナツペハル㉒ 発明者 ビヨルン・ヴァルマー  
ク スウェーデン国エス-435 00 ミヨルンリツケ、ローダ  
ボルタル97㉓ 出願人 アクチエボラゲット・  
ヘッスレ スウェーデン国エス-431 83 ミヨルングール(番地な  
し)

㉔ 代理人 弁理士 高木 千嘉 外2名

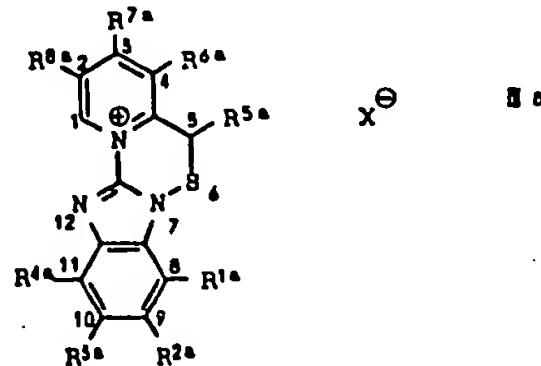
最終頁に続く

## 明細書

1. 発明の名称 新規なスルフェンアミド

2. 特許請求の範囲

1) 次の式図 a



(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>は同一または異なり、水素、弗素もしくは塩素によつて任意的に完全にまたは支配的に置換されたアルキルまたはアルコキシ基、ハログン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NC<sub>2</sub>、-COR、-COOR、アリール基、アリーロキシ基またはアリールアルコキシ基であり、あるいは置換するR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>以上

びR<sup>4a</sup>の基がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にになつて单環式の5-、6-もしくは7-員環または二環式の9-、10-もしくは11-員環を形成しており、これらの環は飽和または不飽和であつてよく、かつNおよびOから選ばれる員環原子を0~3個含有することができ、またこれらの環は1~3個の炭素原子を有するアルキル基、ハログン基もしくはFまたはCl、スピロ化合物を形成する4~5個の炭素原子を含有するアルキレン基から選ばれる1~4個の置換基によつて任意的に置換されていてよく、または2もしくは4個のこれらの置換基が一緒にになつて1もしくは2個のオキシ基(-C=O-)を形成しており、そしてもしもR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にになつて2個の環を形成している

ときは、それらは互いに結合していてよく、  
 $R^{5a}$  は水素またはアルキル基であり、 $R^{6a}$  は水  
 素またはアルキル基であり、または  $R^{5a}$  と  $R^{6a}$   
 とが互いに結合してアルキレン鎖を形成して  
 おり、 $R^{7a}$  は水素、アルキルアルコキシ、アル  
 ケニルオキシまたはアルキニルオキシ基であ  
 り、 $R^{8a}$  は水素またはアルキル基であり、また  
 は  $R^{6a}$  と  $R^{7a}$  とが、または  $R^{7a}$  と  $R^{8a}$  とがピリジ  
 ニウム環中の隣接する炭素原子と一緒になつ  
 て環を形成しており、その環において、 $R^{6a}$   
 および  $R^{7a}$  または  $R^{7a}$  および  $R^{8a}$  によって構成  
 された部分は  $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-O-(CH_2)_p-$ 、  
 $-CH_2(CH_2)_p-$ 、 $-O-CH=CH-$ 、 $-NH-CH=CH-$ 、  
 $-N-CH=CH-$  または  $-S-(CH_2)_p-$  であり、そし  
 て  $p$  は 2、3 または 4 であり、O、S および  
 N 原子は常に化合物  $\text{IIa}$  の位置 3 に結合して  
 おり、R はアルキル、シクロアルキル、アリ

- 3 -

~ 5 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、  
 好ましくは 10 個以下の炭素原子を有するア  
 リール基、またはアリール基中に 10 個以下  
 の炭素原子を有し、アルキル基中に 1 ~ 7 個  
 の炭素原子を有するアリールアルキル基であ  
 る。) であり、 $R^{5a}$  が水素または 1 ~ 7 個の  
 炭素原子を有する低級アルキル基であり、 $R^{6a}$   
 が水素または 1 ~ 7 個の炭素原子を有する低  
 級アルキル基であり、または  $R^{5a}$  と  $R^{6a}$  とが  
 共に結合して 3 個の炭素原子を有するアルケ  
 ニレン鎖を形成しており、 $R^{7a}$  が水素、1 ~  
 7 個の炭素原子を有する低級アルキル基、1  
 ~ 7 個の炭素原子を有するアルコキシ基、各  
 各が 2 ~ 5 個の炭素原子を有するアルケニル  
 オキシ基またはアルキニルオキシ基であり、  
 $R^{8a}$  が水素または 1 ~ 7 個の炭素原子を有す  
 る低級アルキル基である特許請求の範囲第 1

ールまたはアリールアルキル基であり、 $X^-$  は  
 製造的に許容しうるアニオンである。)  
 で表わされる新規な化合物。

2) 製造的に許容しうるアニオンが  $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、  
 $I^-$ 、 $BF_4^-$ 、 $PF_6^-$  または  $AuCl_4^-$  である特許  
 請求の範囲第 1 項記載の化合物。

3)  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{4a}$  が同一または異なり、各々が水素、1 ~ 7 個の炭素原子を有する低級アルキル基、1 ~ 7 個の炭素原子を有する低級アルコキシ基、クロロ、ブロモ、フルオロもしくはヨード、10 個以下の炭素原子を有するアリール基、10 個以下の炭素原子を有するアリーロキシ基、アリール基中に 10 個以下の炭素原子を有し、アルコキシ基中に 1 ~ 5 個の炭素原子を有するアラルコキシ基、 $-COR$  および / または  $-COOR$  (R は 1 ~ 7 個の炭素原子を有する低級アルキル基、3

- 4 -

項または第 2 項記載の化合物。

4)  $R^{1a}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{5a}$  および  $R^{6a}$  が各々水素であ  
 り、 $R^{2a}$  および  $R^{3a}$  がメチル基であり、 $R^{7a}$  が  
 メトキシ基であり、 $R^{8a}$  が水素またはメチル  
 基であり、 $X^-$  が  $BF_4^-$  である特許請求の範囲  
 第 1 項、第 2 項または第 3 項記載の化合物。

5)  $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$  および  $R^{5a}$  が各々水素であ  
 り、 $R^{6a}$  および  $R^{8a}$  がメチル基であり、 $R^{7a}$   
 がメトキシ基であり、 $R^{2a}$  が水素またはメト  
 キシ基であり、 $X^-$  が  $PF_6^-$  または  $AuCl_4^-$  であ  
 る特許請求の範囲第 1 項、第 2 項または第 3  
 項記載の化合物。

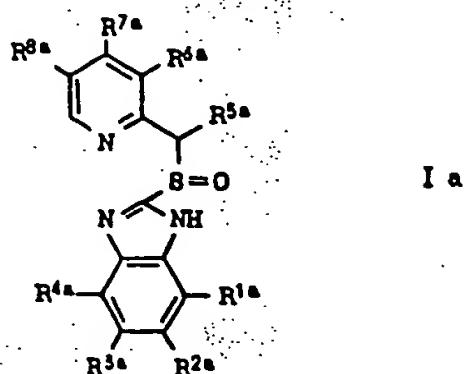
6) 2,4-ジメチル-3,9-ジメトキシ-5H-  
 ピリド-[1',2':4,5](1,2,4)-テア  
 リアリノ[2,3- $\alpha$ ]ベンゼイミダゾール-  
 13-イクムセトラフルオロボレートと 2,4  
 -ジメチル-3,10-ジメトキシ-5H-ピリド

- 5 -

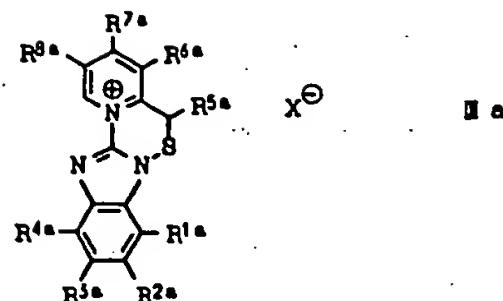
- 6 -

[1',2':4,5][1,2,4]-チアジアゾノ  
[2,3- $\alpha$ ]ベンズイミダゾール-1,3-1  
ウムテトラフルオロボレートとの異性体混  
合物。

## 7) 一般式 I a



の化合物をa) 酸触媒下またはb) 非-酸触媒下で交換反応させることにより式Ⅲ a の塩を生成せしめることを特徴とする式Ⅲ a



(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>は同一または異なり水素、弗素もしくは塩素によつて任意的に完全にまたは支配的に置換されたアルキルまたはアルコキシ基、ヘロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-COR、-COOR、アリール基、アリーロキシ基またはアリールアルコキシ基であり、あるいは隣接するR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>の基がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にになつて单環式の5-、6-もしくは7-員環または二環式の9-、10-もしくは11-員環を形成しており、これらの環は飽和または不飽和であつてよく、

- 8 -

またNおよびOから選ばれる異種原子を0～3個含有することができ、またこれらの環は1～3個の炭素原子を有するアルキル基、ヘロゲン好ましくはFまたはCl、スピロ化合物を形成する4～5個の炭素原子を含有するアルキレン基から選ばれる1～4個の置換基によつて任意的に置換されていてよく、または2もしくは4個のこれらの置換基が一緒にになつて1もしくは2個のオキシ基(-C=O-)を形成しており、そしてもしもR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>が互いにベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にになつて2個の環を形成しているときは、それらは互いに結合していてよく、R<sup>5a</sup>は水素またはアルキル基であり、R<sup>6a</sup>は水素またはアルキル基であり、またはR<sup>5a</sup>とR<sup>6a</sup>とが互いに結合してアルキレン環を形成しておき、R<sup>7a</sup>は水素、アルキル

アルコキシ、アルケニルオキシまたはアルキニルオキシ基であり、R<sup>8a</sup>は水素またはアルキル基であり、またはR<sup>6a</sup>とR<sup>7a</sup>とがまたはR<sup>7a</sup>とR<sup>8a</sup>とがピリジニウム環中の隣接する炭素原子と一緒にになつて環を形成しており、その環において、R<sup>6a</sup>およびR<sup>7a</sup>またはR<sup>7a</sup>およびR<sup>8a</sup>によつて構成された部分は-CH=CH-CH=CH-、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-O-CH=CH-、-NH-CH=CH-、-N(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-または-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-であり、そしてpは2、3または4であり、O、SおよびN原子は常に化合物III a の位置3に結合しており、Rはアルキル、シクロアルキル、アリールまたはアリールアルキル基であり、X<sup>-</sup>は酸素的に許容しうるアニオンである。)

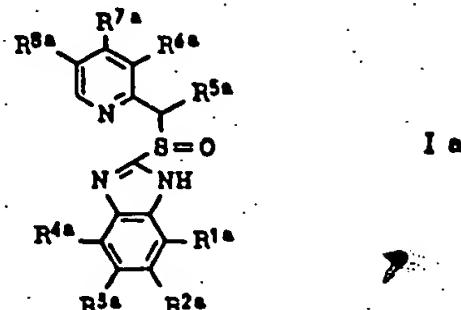
の化合物の製造方法。

## 8) 酸を触媒として反応せしめる特許請求の範

## 図第7項記載の方法。

9) HPP<sub>6</sub>、HBF<sub>4</sub>またはHAuCl<sub>4</sub>を触媒として反応せしめる特許請求の範囲第7項および第8項記載の方法。

10) 次の一式 I a.



(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5a</sup>およびR<sup>7a</sup>は特許請求の範囲第1項に記載されたとおりであり、R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>は3個の炭素原子を有するアルケニレン鎖の形成により結合している。)

で表わされる化合物。

11) 活性成分として特許請求の範囲第1項～第

-11-

を治療する方法。

17) 特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物を投与することにより哺乳動物およびヒトにおいて胃腸の細胞保護作用を生ぜしめる方法。

18) 特許請求の範囲第1項～第17項に記載された、また記載されたと実質的に同様な化合物、医薬品製剤、それらの製造方法およびそれらの医療のための使用。

## 3 発明の詳細な説明

本発明は、ヒトを含む哺乳動物において、特に胃酸分泌の抑制および胃腸細胞を保護する作用をもたらすことにおいて重要な治療特性を有する新規なスルフェンアミド塩、ならびにこれらの新規な化合物の製造方法、該新規化合物を含有する医薬品組成物、およびこれらを用いて胃酸分泌を抑制し、また胃腸細胞を保護する作

6項のいずれかに記載された化合物を含有する医薬品組成物。

12) 哺乳動物およびヒトにおいて胃酸分泌の抑制に用いるための特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物。

13) 哺乳動物およびヒトにおいて胃腸細胞保護剤として用いるための特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物。

14) 哺乳動物およびヒトにおいて胃腸の炎症性疾患の治療に用いるための特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物。

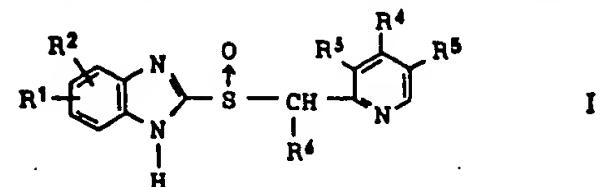
15) 特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物を哺乳動物およびヒトに投与することにより胃酸分泌を抑制する方法。

16) 特許請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載された化合物を投与することにより哺乳動物およびヒトにおいて胃腸の炎症性疾患

-12-

用をもたらす方法に関するものである。

例えばヨーロッパ特許出願 EP-A1-0 005 129号に記載されているように、一般式 I



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なり、いずれの位置にあつてもよい水素、アルキル、ハロゲン、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アルコキシまたはアルカノイルであり、R<sup>6</sup>は水素、メチルまたはエチルであり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または異なり、各々水素、メチル、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシまたはエトキシエトキシであるが、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の全てが水素であることはなく、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の2個が水素であるときには3個目のR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はメチルではない。)

を有するベンズイミダゾール型のスルホキシド

-13-

-14-

およびこれらの薬理的に許容しうる塩は公知である。これら的一般式Iを有する化合物は、胃腸疾患の治療に使用することができる。

これらの化合物は、胃酸分泌を抑制し、更に胃細胞の保護作用をも有することが知られている。これらはその抗分泌作用を有することから、消化性潰瘍の治療に使用することができる。

一般式Iを有する置換されたベンズイミダゾールの抗分泌活性は、胃のH<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPアーゼ、即ち胃の中へ陽子を放出する働きをする酵素の抑制を介して発現されることが見出されている。この酵素は胃粘膜の壁細胞中に局在している。

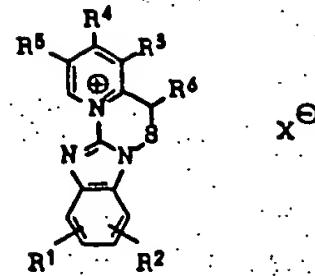
しかしながら、一般式Iを有する化合物との生体内抑制作用は、これらの化合物そのものによつてではなく、1以上の減成生成物によつてもたらされている。

本発明により、驚くべきことに、一般式Iを

-15-

(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>は同種または異種であつて、水素、弗素もしくは塩素によつて任意的に完全にまたは優勢に置換されたアルキルまたはアルコキシ基、ハロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-COR、-COOR、アリール基、アリーロキシ基またはアリールアルコキシ基であり、あるいは隣接するR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>の基がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にになつて单環式の5-、6-もしくは7-員環または二環式の9-、10-もしくは11-員環を形成しており、これらの環は飽和または不飽和であつてよく、またNおよびOから選ばれる異種原子を0~3個含有することができ、またこれらの環は1~3個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン好ましくはFまたはCl、スピロ化合物を形成する4~5個の炭素原子を含有するアルキレン基から選ばれ

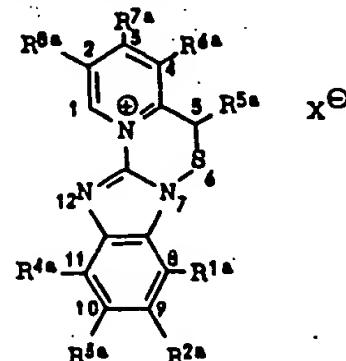
有するスルホキシドの上記の減成反応は、一般式II



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は上記と同様であり、X<sup>-</sup>は薬理的に許容しうるアニオンである。)

を有する新規なスルフエンシアミドへの複雑な変換反応であることが見出された。

本発明の化合物は一般式IIIa



-16-

る1~4個の置換基によつて任意的に置換されていてよく、または2もしくは4個のこれらの置換基が一緒になつて1もしくは2個のオキシ基(-O-)を形成しており、そしてもしもR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>4a</sup>がベンズイミダゾール環中の隣接する炭素原子と一緒にになつて2個の環を形成しているときは、それらは互いに結合していてよく、R<sup>5a</sup>は水素またはアルキル基であり、R<sup>6a</sup>は水素またはアルキル基であり、またはR<sup>5a</sup>とR<sup>6a</sup>とが互いに結合してアルキレン鎖を形成しており、R<sup>7a</sup>は水素、アルキルアルコキシ、アルケニルオキシまたはアルキニルオキシ基であり、R<sup>8a</sup>は水素またはアルキル基であり、またはR<sup>6a</sup>とR<sup>7a</sup>とがまたはR<sup>7a</sup>とR<sup>8a</sup>とがピリジニウム環中の隣接する炭素原子と一緒にになつて環を形成しており、その環において、R<sup>6a</sup>およびR<sup>7a</sup>またはR<sup>7a</sup>およびR<sup>8a</sup>によつて

-17-

構成された部分は  $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-O-(CH_2)_p-$ 、  
 $-CH_2(CH_2)_p-$ 、 $-O-CH=CH-$ 、 $-NH-CH=CH-$ 、  
 $-N-CH=CH-$  または  $-S-(CH_2)_p-$  であり、そして  $\alpha$   
 $CH_3$  は 2、3 または 4 であり、O、S および N 原子  
 は常に化合物  $\text{I}^a$  の位置 3 に結合しており、R  
 はアルキル、シクロアルキル、アリールまたは  
 アリールアルキル基であり、 $X^-$  は製造的に許容  
 し得るアニオンである。)

を有する化合物である。

$R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 、  
 $R^{8a}$  および R がアルキル基を表わす場合、好ま  
 しくは 1 ~ 7 個の炭素原子、特に好ましくは 1  
 ~ 4 個の炭素原子を有する低級アルキル基、例  
 えばメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロ  
 ピル、n-ブチルまたはイソブチルである。

$R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$  および  $R^{7a}$  がアルコ  
 キシ基を表わす場合、好ましくは 1 ~ 7 個の炭

-19-

基を表わす場合、好ましくは、各々アリール基  
 中に 10 個以下の炭素原子を有し、アルコキシ  
 基またはアルキル基中に 1 ~ 7 個の炭素原子を  
 有し、特に好ましくは、各々アリール基中に 6  
 個以下の炭素原子を有し、アルコキシ基または  
 アルキル基中に 1 ~ 3 個の炭素原子を有する基  
 であり、例えばフェニルメトキシおよびフェニ  
 ルメチルである。

$R^{5a}$  および  $R^{6a}$  が 3 個の炭素原子を有するア  
 ルケニレン鎖を表わし、キノリン環を形成して  
 いることが特に好ましい。

$R^{7a}$  がアルケニルオキシまたはアルキニルオ  
 キシ基を表わす場合、好ましくは 2 ~ 5 個の炭  
 素原子、特に好ましくは 3 個の炭素原子を有す  
 る。

R がシクロアルキル基を表わす場合、好ま  
 しくは 3 ~ 10 個の炭素原子、特に好ましくは 3

炭素原子、特に好ましくは 1 ~ 3 個の炭素原子を  
 有する、低級アルコキシ基、例えばメトキシ、エ  
 トキシ、n-ブロボキシまたはイソブロボキシ  
 である。

$R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{4a}$  がハロゲンを表  
 わす場合、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨ  
 ードである。

$R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$  および R がアリール  
 基を表わす場合、好ましくは 10 個以下の炭素  
 原子、特に好ましくは 6 個以下の炭素原子を有  
 するフェニル等である。

$R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{4a}$  がアリーロキシ  
 基を表わす場合、好ましくは 10 個以下の炭素  
 原子、特に好ましくは 6 個以下の炭素原子を有  
 するフェノキシ等である。

$R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{4a}$  がアリールアル  
 コキシ基を表わし、かつ R がアリールアルキル

-20-

個の炭素原子を有する。

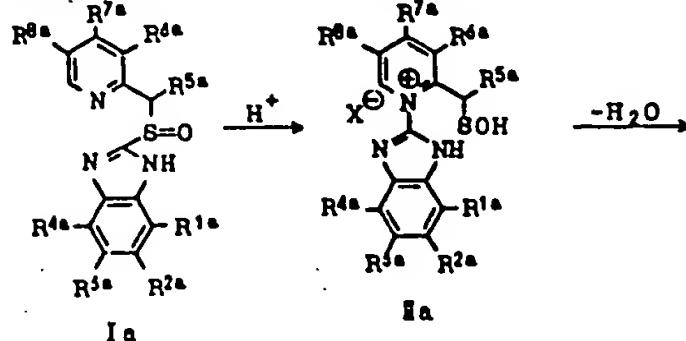
一般式  $\text{I}^a$  を有する化合物の中でも好ましい  
 ものは  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{4a}$  の少なくとも  
 2 個が水素であり、残る 1 または 2 個がメチ  
 ル基であり、 $R^{5a}$  が水素であり、 $R^{6a}$  および  $R^{8a}$   
 の少なくとも 1 個がメチル基であり、 $R^{7a}$  が水  
 素またはメトキシ基であるものである。

本発明による特に好ましい化合物は、2,4-  
 ジメチル-3,9-ジメトキシ-5H-ビリド[1',2':  
 4,5][1,2,4]チアジアジノ[2,3- $\alpha$ ]ベ  
 ンズイミダゾール-1,3-イウムテトラフルオ  
 ロボレートおよび 2,4-ジメチル-3,10-ジメ  
 トキシ-5H-ビリド[1',2':4,5][1,2,4]  
 チアジアジノ[2,3- $\alpha$ ]ベンズイミダゾール  
 -1,3-イウムテトラフルオロボレートの異性  
 体混合物である。

本発明による一般式  $\text{I}^a$  を有する新規な化合

物は強力な酵素抑制物質であり、主としてH<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPアーゼ酵素を抑制する物質である。更に、本発明の新規な化合物は、胃腸の細胞保護作用を有する。本発明の新規化合物は、適当な医薬品組成物の形態として治療に使用することができ、主として、胃障害、例えば、胃炎、胃および十二指腸潰瘍等を含む胃腸の炎症性疾患などの治療に用いることができる。これら化合物は、更に、胃腸の細胞保護剤として使用することもできる。

上記の一般式Ⅰaを有する化合物は、下記の方法によつて製造することができる。



- 23 -

一般式Ⅰaを有する化合物の製造に特に好ましい酸は、HPP<sub>6</sub>、HBP<sub>4</sub>、HAuCl<sub>4</sub>およびHC<sub>6</sub>である。

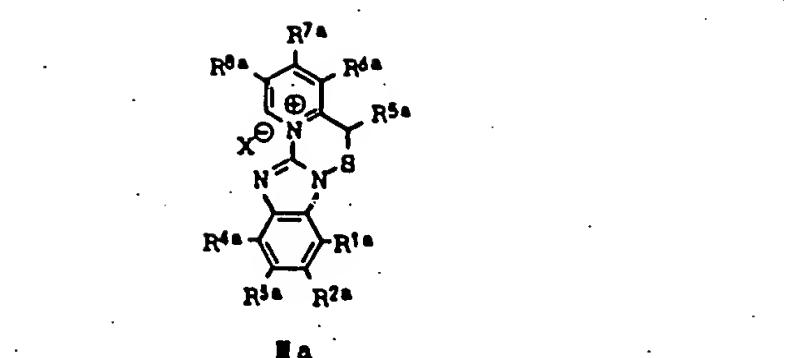
一般式Ⅰaを有し、式中R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>が共にアルケニレン鎖を形成している化合物は新規な化合物であり、本発明に含まれる。

一般式Ⅱaを有する化合物は新規な化合物であり、本発明に含まれる。

#### 方法 a)

一般式Ⅰaを有するスルホキシド0.005モルを37°CにおいてCH<sub>3</sub>OH中の0.2M HC<sub>6</sub> 5.0ml (HC<sub>6</sub> 1ml およびCH<sub>3</sub>OH 4.9ml)に溶解せしめ、7分間攪拌する。HPP<sub>6</sub>、HBP<sub>4</sub>またはHAuCl<sub>4</sub>の酸1mlを加え、得られる溶液を10°Cに冷却する。一般式Ⅱaを有するスルフェンアミドの結晶が沈殿し、それをろ別し乾燥する。

#### 方法 b)



一般式Ⅰaを有するスルホキシドを投与した場合、それ自体も生体内抑制物質であるスルフェン酸Ⅱaを経て交換反応が進行するものと思われる。しかしながら、このスルフェン酸は単離することができない化合物であると思われる。スルホキシドからスルフェンアミドへの交換は、2つの異なる経路、即ち、  
a) 酸触媒下経路 および  
b) 非-酸触媒下経路  
を経て進行する。しかし、どちらの経路を経ても、同一のスルフェンアミドⅡaが得られる。

- 24 -

一般式Ⅰaを有するスルホキシド0.005モルをCH<sub>3</sub>OH中の0.2M HC<sub>6</sub> 5.0ml (HC<sub>6</sub> 1ml およびCH<sub>3</sub>OH 4.9ml)に37°Cにおいて溶解せしめ、7分間攪拌する。得られる溶液を冷却することにより、一般式Ⅱaを有するスルフェンアミドがC<sub>6</sub><sup>+</sup>-塩として沈殿する。この沈殿物をろ別し乾燥する。

#### 方法 b)

一般式Ⅰaを有するスルホキシド0.01モルを0.2Mのメタノール性HBP<sub>4</sub> 10.0ml (50% HBP<sub>4</sub> 2.5ml およびCH<sub>3</sub>OH 9.75ml)中に37°Cにおいて溶解せしめ、2分間攪拌する。MeOH 5.0mlを加え、次いでその混合物を37°Cにおいて更に3分間攪拌する。その混合物を5°Cに冷却する。一般式Ⅱaを有するスルフェンアミドの結晶が沈殿し、それをろ別し乾燥する。

更に、本発明は、本発明の新規なスルフェン

アミドを活性成分として含有する医薬品組成物；本発明の新規なスルファンアミドの療法における使用、特に哺乳動物およびヒトにおいて胃腸細胞の保護作用をもたらすための使用；本発明の新規なスルファンアミドの哺乳動物およびヒトにおける胃腸の炎症性疾患の予防および治療における使用；式目 $\alpha$ の化合物を投与することにより、哺乳動物およびヒトにおける胃酸分泌を抑制するための方法；式目 $\alpha$ の化合物を投与することにより、哺乳動物およびヒトにおける胃腸の炎症性疾患を治療するための方法；および式目 $\alpha$ の化合物を投与することにより、哺乳動物およびヒトにおいて胃腸細胞の保護作用をもたらすための方法にも関するものである。

臨床用には、本発明の化合物を経口、直腸、非経口またはその他の形式の投与のための医薬品製剤に調製して用いる。該医薬品製剤は、本

- 27 -

剤は適当な被膜形成物質で被覆することができる。

一種または一種以上の本発明の活性化合物と適当なソフトゼラチンカプセル用賦形剤との混合物を含有するカプセルを用い、ソフトゼラチンカプセルを製造することができる。また、活性化合物を固体粉状粗体、例えばラクトース、サツカロース、ソルビトール、マンニトール、ジャガイモ澱粉、コーンスター、アミロペクチン、セルロース誘導体またはゼラチンと組み合わせて含有するハードゼラチンカプセルとするともできる。

経口投与形態とする場合、腸溶被覆剤の形 (enteric coated) とすることができます。この腸溶被覆剤は、製造的に許容しうる腸溶被覆物質例えばミクロウ、セラックまたはアニオングリルム形成ポリマー、例えばフタル酸酢酸セル

発明の化合物を製造的に許容しうる粗体と組み合わせて含有する。粗体は固体、半固体もしくは液体、軟剤、またはカプセルの形態であることができる。これらの医薬品製剤もまた本発明の対象である。通常、活性化合物の量は製剤の 0.1~95 重量%である。

本発明の化合物を含有する医薬品製剤を経口投与用の投与単位の形態に調製する場合、各化合物を固体、粉状粗体、例えばリン酸カルシウム、ラクトース、サツカロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アミロペクチン、セルロース誘導体またはゼラチン、ならびに潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステリルフルマル酸ナトリウムおよびポリエチレングリコールワックスなどと混合することができる。次いでこの混合物を処理して顆粒とし、または圧縮して錠剤とする。錠

- 28 -

ロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分的にメチルエステル化されたメタクリル酸ポリマー等から選ばれたものであり、好ましくは適当な可塑剤と組み合わせて用いる。活性化合物を含有する錠剤または顆粒を、含有する化合物の種類別に、または活性化合物の含有量別に区別するため、上記の被覆に種々の色素を加えることができる。

活性物質の典型的な投与量は、種々の要因、例えば各患者毎の必要量、投与の方法および疾患の違いに応じ、広範囲に変化する。通常、経口および非経口投与量は活性物質 1~400mg/日 の範囲で変化する。

実施例 1A + 1B

2.4-ジメチル-3,9-ジメトキシ-5H-ピリド [1',2':4,5] [1,2,4] チアジアジノ[2,3-5]ベンズイミダゾール-1,3-イウムテト

- 29 -

- 30 -

ラフルオロボレート (1A) やび 2,4 -ジメチル -3,10 -ジメトキシ -5H -ピリド [1',2':4,5] [1,2,4] チアジアジノ [2,3-u] ベンズイミダゾール -13 -イウムテトラフルオロボレート (1B) (異性体混合物)

## 方法 a

5 -メトキシ -2 -[ [(4 -メトキシ -3,5 -ジメチル -2 -ピリジニル)メチル]スルフィニル] -1H -ベンズイミダゾール (172g, 0.005モル) を 0.2M メタノール性 HCl (50ml) (濃 HCl 1ml やび CH<sub>3</sub>OH 49ml) 中に溶解し、37°C で 7 分間攪拌した。濃 HBF<sub>4</sub> (1ml) を添加し、得られた溶液を 10°C に冷却した。目的とする異性体スルファンアミド生成物の混合物を結晶性物質としてろ別し、乾燥した。収量: 125g (60%)、NMR による分析の結果を表 2 に表わす。

- 31 -

## - u ] ベンズイミダゾール -13 -イウムクロライド (11)

## (方法 b)

5,6 -ジメチル -2 -[ [(4 -メトキシ -3 -メチル -2 -ピリジニル)メチル]スルフィニル] -1H -ベンズイミダゾール (160g, 0.005モル) を 0.2M メタノール性 HCl (50ml) (濃 HCl 1ml やび CH<sub>3</sub>OH 49ml) 中に溶解し、37°C で 7 分間攪拌した。得られた溶液を冷却し、目的のスルファンアミド塩を沈殿させた。生成物をろ別し乾燥した。収量は 0.3g (17%) であつた。NMR による分析結果を表 2 に表わした。

## 実施例 12

ベンズイミダゾ [1,2 -u] ピリド [1,2,3 -u] [1,2,4] ベンゾチアジアジン -14 -1 ウム, ヘキサフルオロホスフェート (12)

## 方法 b

5 -メトキシ -2 -[ [(4 -メトキシ -3,5 -ジメチル -2 -ピリジニル)メチル]スルフィニル] -1H -ベンズイミダゾール (345g, 0.01モル) を 0.2M メタノール性 HBF<sub>4</sub> (100ml) (50% HBF<sub>4</sub>, 2.5ml やび CH<sub>3</sub>OH 97.5ml) 中に溶解し、37°C で 2 分間攪拌した。更にメタノール (50ml) を添加し、得られた混合物を 37°C で更に 3 分間攪拌した。得られた混合物を 5°C に冷却したところ、目的とする異性体スルファンアミド生成物の混合物 (1A + 1B) が沈殿した。異性体混合物の形態の生成物をろ別し、乾燥した。収量は 33g (79%) であつた。NMR による分析の結果を表 2 に表わす。

## 実施例 11

3 -メトキシ -4,9,10 -トリメチル -5H -ピリド [1',2':4,5] [1,2,4] チアジアジノ [2,3

- 32 -

## (方法 a)

2 -[8 -キノリニル] -スルフィニル -1H -ベンズイミダゾール (150g, 0.005モル) を 0.2M メタノール性 HCl (50ml) (濃 HCl 1ml やび CH<sub>3</sub>OH 49ml) 中に溶解し、得られた溶液を 37°C で 7 分間攪拌した。濃 HPP<sub>4</sub> (1ml) を添加し、得られた溶液を 10°C に冷却した。目的とするスルファンアミド塩を結晶性物質としてろ別し、乾燥した。融点 199°C。

出発化合物は下記の方法に従つて製造した。

2 -[8 -キノリニル] -チオ -1H -ベンズイミダゾールの製造

エタノール (250ml) 中の塩酸 8 -メルカプトキノリン (5.00g, 0.025モル) に濃 HCl (225ml) やび 2 -クロロベンズイミダゾール (386g, 0.025モル) を添加した。この混合物を一晩還流した。2M NaOH を添加して pH を 13.0 に

- 33 -

- 34 -

調整した。溶媒成分を蒸発させて除去した。得られた混合物を氷水上に注いだ。ろ過および  $\text{CH}_3\text{CN}$  からの再結晶により、目的とする生成物 (4.50g、65%) を得た。融点 215°C。

#### 2 - [8 - キノリニル] - スルフィニル - 1H - ベンズイミダゾールの製造

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL) 中に溶解し、-10°C に冷却した 8-アロ - クロロ過安息香酸 (3.42g、0.016モル) を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150mL) 中に溶解した 2 - [8 - キノリニル] - チオ - 1H - ベンズイミダゾール (4.50g、0.016モル) に、温度を -5°C に維持しながら、搅拌下で添加した。-5°C で 10 分間搅拌を続けた。この  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を、水 (100mL) に溶解した  $\text{NaHCO}_3$  (2.69g、0.032モル) で洗浄した。有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過し、次いで溶媒を蒸発させて除去した。 $\text{CH}_3\text{CN}$  を残留物に添加し、得られた混合物を搅拌下で熱した。沈殿をろ別し、熱した  $\text{CH}_3\text{CN}$  で洗浄し、目的とする生成物 (2.40g、51%) (融点、205°C) を得た。

-35-

表 1

本発明の範囲に含まれる化合物の構型例

支链部位 R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>			R <sup>3a</sup>			R <sup>4a</sup>			R <sup>5a</sup>			R <sup>6a</sup>			R <sup>7a</sup>			同定方法(融点、 C <sub>元素分析</sub> 及 <sub>1</sub> H NMR)	
	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	BP4	NMR	
1A	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	BP4	NMR	
1B	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	BP4	NMR	
2A	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	PP4	NMR	
2B	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	PP4	NMR	
3A	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	AUC&4	NMR	
3B	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	AUC&4	NMR	
4	H	H	H	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	PP4	NMR	
5	H	H	H	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	AUC&4	NMR	
6	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	BP4	225	
7A	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H	BP4	NMR	

— 36 —

支链序号	R <sub>1a</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4a</sub>				R <sub>5a</sub>				R <sub>6a</sub>				R <sub>7a</sub>				R <sub>8a</sub>				测定方法 (波点 C <sub>4</sub> H <sub>12</sub> NMR)					
				H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	BPA	BPA					
7B	H	H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-H	-H	BPA	BPA	NMR	NMR																
8	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	BPA	BPA	NMR	NMR																						
9	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	BPA	BPA	NMR	NMR																						
10	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	BPA	BPA	NMR	NMR																						
11	H	-OH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	NMR	NMR																	
12	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH=OB=OH-	-CH=OB=OH-	-CH=OB=OH-	-CH=OB=OH-	-CH=OB=OH-	-CH=OB=OH-	H	H	BPA	BPA	199	199		
13	H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	PP6	PP6	NMR	NMR															
14	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	BPA	BPA	215	215	NMR	NMR					
15	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	170	170	NMR	NMR					
16	-CH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	NMR	NMR														
17	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PP6	PP6	NMR	NMR																	
18	H	-CH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	BPA	BPA	NMR	NMR															
19	H	-OH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-O <sub>2</sub>	-O <sub>2</sub>	AuO <sub>2</sub>	AuO <sub>2</sub>	NMR	NMR															
20	-OH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> OH=CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> OH=CH <sub>2</sub>	BPA	BPA	PP6	PP6	NMR	NMR					
21	-OH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	BPA	BPA	PP6	PP6	NMR	NMR					
22	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> OH=CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> OH=CH <sub>2</sub>	BPA	BPA	O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	NMR	NMR					
23	H	-CH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-OH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuO <sub>2</sub>	AuO <sub>2</sub>	NMR	NMR															
24	-OH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	BPA	BPA	O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	NMR	NMR					
25	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	BPA	BPA	O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	NMR	NMR					
26	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH=CH <sub>2</sub>	BPA	BPA	PP6	PP6	NMR	NMR					
27	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	BPA	BPA	O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	NMR	NMR					
28	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub>	BPA	BPA	PP6	PP6	NMR	NMR					
29	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	BPA	BPA	O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	NMR	NMR					
30	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	BPA	BPA	O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	NMR	NMR					
31	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	BPA	BPA	O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	NMR	NMR					
32	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	BPA	BPA	O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	NMR	NMR					

-37-

実験番号	R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>				R <sup>5a</sup>				R <sup>6a</sup>				R <sup>7a</sup>				R <sup>8a</sup>				P <sup>θ</sup>		(融点、C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> NMR)		
				H	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	PP <sub>6</sub>	PP <sub>4</sub>		
33	H	H																										
34	H	-CH <sub>3</sub>																										
35	H	-CH <sub>3</sub>																										
36	H	H																										
37	H	H																										
38	H	-CH <sub>3</sub>																										
39	A	H																										
40	H	H																										
41	H	-CH <sub>3</sub>																										
42	H	-CH <sub>3</sub>																										
43	H	-CH <sub>3</sub>																										
44	H	-CH <sub>3</sub>																										
45	H	-CH <sub>3</sub>																										
46	H	-CH <sub>3</sub>																										
47	H	-CH <sub>3</sub>																										
48	H	-CH <sub>3</sub>																										
49	H	-CH <sub>3</sub>																										
50	H	-CH <sub>3</sub>																										

番号	R <sub>1a</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4a</sub>	R <sub>5a</sub>	R <sub>6a</sub>	R <sub>7a</sub>	[a] 定 万 法 (波数、C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> NMR)	
								R <sub>8a</sub>	R <sub>9a</sub>
51	H	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCF <sub>3</sub>
52	H	-OCH <sub>3</sub>	-Br	-OCH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PP <sub>6</sub>
53	H	-OH <sub>3</sub>	-Br	-OCH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	BP <sub>4</sub>
54	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CN	-OCH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	AuCF <sub>3</sub>
55	H	-O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CN	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-OH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub>
56	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>
57	-CH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	BP <sub>4</sub>
58	-CH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCF <sub>3</sub>
59	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	-Cl	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PP <sub>6</sub>
60	H	-Cl	-C <sub>6</sub>	-Cl	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>
61	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	AuCF <sub>3</sub>
62	H	-CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	PP <sub>6</sub>
63	H	H	-O <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	BP <sub>4</sub>
64	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>
65	H	H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCF <sub>3</sub>
66	H	H		H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PP <sub>6</sub>
67	H	H	-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	BP <sub>4</sub>
68	H	H	-Br	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuCF <sub>3</sub>

## 同定方法

実施例No.	R <sub>1a</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4a</sub>	R <sub>5a</sub>	R <sub>6a</sub>	R <sub>7a</sub>	R <sub>8a</sub>	x <sup>θ</sup>	固 定 方 法 (融点、C <sub>xt</sub> dit NMR)	
										0	-COCH <sub>3</sub>
69	H	-CR <sub>3</sub>			-CH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> PP <sub>6</sub>		
70	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	BP <sub>4</sub>	
71	H	-CH <sub>3</sub>			-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	
72	H	-CH <sub>3</sub>			-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	AuC <sub>6</sub> 4	
73	-CH <sub>3</sub>	H			-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	BP <sub>4</sub>	
74	H	-CH <sub>3</sub>		-CN	-CH <sub>3</sub>	H	-OH <sub>3</sub>	-OC <sub>2</sub> BS	-CH <sub>3</sub>	AuO <sub>4</sub>	
75	H	H		-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> PP <sub>6</sub>		
76	H	-CH <sub>3</sub>		H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	
77	H	H		-CP <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	AuC <sub>6</sub> 4	
78	H	H		-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	BP <sub>4</sub>	
79	H	H		-C <sub>6</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	PP <sub>6</sub>	
80	H	H		H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	H	PP <sub>6</sub>		
81	H	OCH <sub>3</sub>		H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	H	PP <sub>6</sub>		
82	H	H		H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	C <sub>2</sub>		
83	H	OCH <sub>3</sub>		H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	BP <sub>4</sub>		
84	H	H		H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-	H	PP <sub>6</sub>		
85	H	OCH <sub>3</sub>		H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	PP <sub>6</sub>			
86	H	-OCP <sub>2</sub> CHPO-		H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	PP <sub>6</sub>		

				R <sub>1a</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4a</sub>	R <sub>5a</sub>	R <sub>6a</sub>	R <sub>7a</sub>	R <sub>8a</sub>	$\chi^2$	$\chi^2$	[ $\delta$ ] (ppm, $^{13}\text{C}$ NMR)
87	H	-OCP <sub>2</sub> CHPO-				H	H	H	OCH <sub>3</sub>		H	PP4		
88	H	-OCP <sub>2</sub> O-				H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		H	Br		
89	H	-OCP <sub>2</sub> O-				H	H	H	OCH <sub>3</sub>		H	C $\delta$		
90	H	-OCP <sub>2</sub> O-				H	H	H	OCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	C $\delta$		
91	H	-OCP <sub>2</sub> CPC <sub>2</sub> O-				H	H	C $\gamma$ 5	OCH <sub>3</sub>		H	PP4		
92	H	-CO- 	H			H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		H	C $\delta$		
93	H	-CO- 	H			H	H	H	OCH <sub>3</sub>		H	I		
94	H	-CO- 	H			H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		H	PP4		
95	H	OCP <sub>3</sub>	H			H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		H	PP6		
96	H	OCP <sub>3</sub>	H			H	H	H	OCH <sub>3</sub>		H	C $\delta$		
97	H	OCP <sub>3</sub>	H			H	H	H	OCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	PP4		
98	H	OCP <sub>2</sub> CHP <sub>2</sub>	H			H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	C $\delta$		
99	H	OCP <sub>2</sub> CHP <sub>2</sub>	H			H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		H	Br		
100	H	OCP <sub>2</sub> OHP <sub>2</sub>	H			H	H	H	OCH <sub>3</sub>		H	C $\delta$		
101	H	OCP <sub>2</sub> CHP <sub>2</sub>	H			H	H	H	OCH <sub>3</sub>		OR <sub>3</sub>	PP4		
102	H	OCH <sub>2</sub> CP <sub>3</sub>	H			H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		H	PP6		
103	H	OCHP <sub>2</sub>	H			H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		H	PP6		
104	H	OCHP <sub>2</sub>	OCHP <sub>2</sub>			H	H	H	OCH <sub>3</sub>		H	PP6		
105	H	OCHP <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>			H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		H	PP6		- 41 -

実施例 1～5、7、8、10、11 および 13 によ  
る化合物の同定データを、下記の表 2 に示す。

実施例による化合物	表 2	
	NMR データ (90 MHz)	$\delta$ ppm (CD <sub>3</sub> CN)
1A } 氧性体混合物	253(s, 3H), 263(s, 3H), 397(s, 3H), 437(s, 3H), 490(s, 2H), 6.97~7.83(m, 3H), 9.30(s, 1H)	7A } 氧性体混合物 7B }
1B }	253(s, 3H), 263(s, 3H), 393(s, 3H), 437(s, 3H), 490(s, 2H), 7.0~7.83(m, 3H), 9.30(s, 1H)	8
2A } 氧性体混合物	250(s, 3H), 260(s, 3H), 390(s, 3H), 4.30(s, 3H), 4.83(s, 2H), 7.0~7.80(m, 3H), 9.30(s, 1H)	9
2B }	250(s, 3H), 260(s, 3H), 390(s, 3H), 4.30(s, 3H), 4.83(s, 2H), 7.0~7.80(m, 3H), 9.30(s, 1H)	10
3A } 氧性体混合物	250(s, 3H), 263(s, 3H), 4.37(s, 3H), 4.87(s, 2H), 7.30~7.60(m, 3H), 7.6~8.0 (m, 1H), 9.37(s, 1H)	11
3B }	247(s, 3H), 260(s, 3H), 4.33(s, 3H), 7.70(s, 1H), 8.60(s, 1H), 9.47(s, 1H)。	13
4		
5		

- 42 -

- 43 -

7.70(s, 1H), 8.60(s, 1H), 9.47(s, 1H)。  
本発明の新規なスルフェンアミドを医薬品製  
剤中にとりこむ場合の具体例を、下記の実施例  
によつて示す。

## 実施例 80 錠剤

3-メトキシ-4,9,10-トリメチル-5-旦  
-ピリド[1',2':4,5][1,2,4]チアジアジノ-  
(2,3-<sub>g</sub>)-ベンズイミダゾール-13-イウム  
クロライド(250mg)を、ミキサー中で、

無水ラクトース 500mg

微結晶セルロース 500mg

架橋したポリビニルピロリドン 100mg

と混合した。ステアリン酸マグネシウム 5% を  
添加し、得られた混合物を圧縮し、各重量が  
275mg の錠剤とした。

## 生物学的試験

1. 生体内における胃の H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP アーゼの抑制

豚の胃の H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP アーゼを、Biochim. Biophys. 第 465 卷、311~330 頁、1977 年に記載されたサツコマニ等による方法に従い、精製した。膜蛋白 10 μg (上記の引例に記載されている胃腸の断片) を、2 mmol/L のピペラシン-N,N'-ビス-(2-エタンスルホン酸)緩衝液(pH 7.4) および最終容量 1 mL 中の濃度 10<sup>-7</sup>~10<sup>-4</sup> M の試験化合物と共に培養した。(試験化合物はメタノール中に溶解した。これらのストック溶液の一定部分を 1 倍未満の最終メタノール濃度に希釈した。この溶液自体は酵素活性に影響をおよぼさない) 30 分間培養した後、Biochim. Biophys. 第 728 卷、31~38 頁、1983 年に記載されたウォールマーク等による方法に従い、残存する H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP アーゼ活性を測定した。投与量-感応曲線を作成することにより、半-最大値抑制 (IC<sub>50</sub>) における濃度を測定するこ

とができた。実施例1Aおよび1Bによる異性体混合物を試験した結果、 $1080 - 610^{-7} M$  が得られた。

### I. 意識のある犬の胃酸分泌に対する生体内抑制作用 試験方法

慢性胃フイステルの疾患を有する犬を用いた。それらの犬に外科手術を施し、胃に胃カニューレを挿入し、試験化合物を十二指腸へ直接投与するための十二指腸フイステルをつくつた。手術後4週間の回復期を経た後、一週間に一度、各大に試験を行つた。各試験の前18時間は、食物および水を与えたなかつた。

試験化合物を0.5ダメトセル<sup>®</sup> (9.0 mg, 15,000, ダウ・ケミカル社製) 中に懸濁させ、直ちに塩酸を加えてpHを約4に調整し、胃チューブを用いてこの懸濁液を経口投与した。1時間後、ヒスタミンを1時間に400~600 nmol

- 46 -

ト (190~220 g) を用い、一方には試験化合物による試験を、他方には対照試験を行つた。試験前24時間は水のみを与え、食物は与えなかつた。試験グループの動物には、試験の直前に0.01M HCl中に溶解した試験化合物を経口的に投与し、対照グループの動物には、錠剤(0.01 M HCl)を1ml/kgの投与量で与えた。5または30分後、ラットに純粋エタノール(胃粘膜の損傷を誘発するための標準試薬) 1mlを経口的に与えた。

30分後、ラットを二酸化炭素で窒息死させ、それらの胃を解剖により摘出し、胃粘膜におけるえ死損傷の存在を観察した。胃の損傷の長さの合計を試験グループおよび対照グループについて測定したが、それに先立ち、いずれのグループも5および30分前にエタノールで処置した。

- 48 -

/mlの投与量で連続的に注入することにより胃酸分泌を誘発し、胃酸分泌を最大値の約90%とした。開放を、胃カニューレからの自由流出により、2時間、連続30分間試料に収集した。酸量計自動滴定機を用い、これらの試料を0.1M NaOHでpH 7.0に滴定し、酸の産出量を算出した。それぞれの犬において、試験中の酸の産出量と、錠剤のみを与えた場合の対照試験における酸の産出量とを比較することにより、酸分泌の抑制割合を算出した。各化合物について、最大抑制作用を測定した。実施例1A + 1Bによる異性体混合物を4 μmol/mlの濃度で用いた試験の結果、40%の抑制が得られた。

### II. 生体内細胞保護作用：ラットにおけるエタノールによって誘発された胃の損傷に対する作用

2グループのメスのスプラクードーレイラット

- 47 -

実施例1Aおよび1Bによる異性体混合物を20 μmol/kgで試験した場合、損傷の全長は対照試験における全長が11.4cm(5分)および10.4cm(30分)であつたのに比較して、5.3cm(5分)および4.4cm(30分)に減少した。このことはED<sub>50</sub>-値が20 μmol/kgであることを示す。

上記の生物学的試験により、一般式IIIを有する化合物は、胃酸分泌を抑制し、また胃粘膜の保護作用をも有することがわかる。

特許出願人 アクチエボラゲット・ヘツスレ

代理人 弁理士 高木千嘉

外2名



## 第1頁の続き

⑤Int.Cl. <sup>1</sup>	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 401/12		7431-4C
513/16		8214-4C
513/22		8214-4C
//(C 07 D 513/14		8214-4C
221:00		8413-4C
285:00		7330-4C
235:00)		8413-4C
(C 07 D 401/12		7431-4C
213:00		7138-4C
235:00)		8413-4C
(C 07 D 401/12		7431-4C
215:00		8413-4C
235:00)		8413-4C
(C 07 D 513/16		8214-4C
221:16		8413-4C
285:00		7330-4C
235:00)		8413-4C